

ÜÇÜNCÜ DÜZEY KLİNİKTE NÖRAL TÜP DEFEKTİ SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Patients with Neural Tube Defect in A Tertiary Clinic

Haççe YENİÇERİ^{1*} , Mehmet Murat IŞIKALAN¹ , Ali ACAR¹ 

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KONYA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Üçüncü düzey kliniğimizdeki nöral tüp defektli fetüslerin maternal risk faktörlerini ve postnatal kliniklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif gözlemsel kohort çalışması, Mayıs 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında perinatoloji kliniğimize başvuran nöral tüp defektli fetusa sahip 60 gebeyi içermektedir. Katılımcılarımızın yaşı, vücut kitle indeksi ve nöral tüp defektli risk faktörleri (diyabetes mellitus, sigara, folik asit kullanımı, vs.) sorgulandı. Ultrasonografik değerlendirme ile nöral tüp defektli büyüklüğü ve yeri tespit edildi. Risk faktörleri ve nöral tüp defektli fetüslerin gebelik sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 5 (%8.3)'inde pregestasyonel diyabet, 30 (%50)'unda sigara kullanımı mevcuttu. Katılımcıların 26 (%43.3)'sı folik asit desteği almamıştı. Fetüslerin 34 (%56.7)'ü kız, 26 (%43.3)'sı erkek idi. Annenin vücut kitle indeksi ile nöral tüp defektli büyüklüğü arasında zayıf korelasyon saptandı ($r=0.219$, $p=0.09$). Obez hastalarda daha geniş defekt boyutu izlendi ($p<0.001$). Katılımcıların %60'ının ağırlığı normalden fazlaydı.

Sonuç: Nöral tüp defektleri intrauterin hayatta veya doğumdan kısa süre sonra ölümcül olabilmektedir. Bu gebeliklerde erken tanı konması ve terminasyon seçeneğinin sunulması önemlidir. Ayrıca nöral tüp defektlerinin engellenebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve gebe adaylarının prekonsepsiyonel dönemde bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir.

Objective: We aimed to evaluate the maternal risk factors and postnatal clinical status of fetuses with neural tube defects in our tertiary clinic.

Material and Methods: This prospective observational cohort study includes 60 pregnant women with fetuses neural tube defects who referred to our perinatology clinic between May 2019-February 2020. The age, body mass index and neural tube defect risk factors (diabetes mellitus, smoking, folic acid use, etc.) were questioned. The size and location of the neural tube defects were determined by ultrasonographic evaluation. Risk factors and pregnancy outcomes of fetuses with neural tube defects were evaluated.

Results: Five (8.3%) of the patients had pregestational diabetes and 30 (50%) were smokers. Twenty-six (43.3%) of the participants had not received folic acid support. Thirty-four (56.7%) of the fetuses were female and 26 (43.3%) were male. A weak correlation was found between body mass index of the mother and neural tube defect size ($r=0.219$, $p=0.09$). Wider defect size was observed in obese patients ($p<0.001$). The weight of 60%of the participants was more than normal.

Conclusion: Neural tube defects can be fatal in intrauterine life or shortly after birth. In these pregnancies, early diagnosis of the condition and provision of termination option has importance. In addition, determining the preventable risk factors of neural tube defects and raising awareness of pregnant candidates in the preconceptional period is important.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, nöral tüp defektli, nöral tüp defektli risk faktörleri

Keywords: Pregnancy, neural tube defect, neural tube defect risk factors



Yazışma Adresi / Correspondence:
Hocacıhan Mah. Abdulhamid Han Cad. No: 3 Selçuklu, KONYA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 0505 6176510
Geliş Tarihi / Received: 08.07.2020

Dr. Haççe YENİÇERİ
E-posta / E-mail: hacceyeniceri@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2020

GİRİŞ

Spina bifida gelişmekte olan omuriliğin kaudal kısmının kapanmamasından kaynaklanan bir doğum kusurudur ve önemli mortalite nedenidir. Hayatta kalanlar arasında da uzun süreli morbidite ile ilişkilidir (1, 2). Nöral tüp defektleri (NTD), konjenital kalp hastalığını takiben konjenital anomalilerin ikinci en sık sebebidir (3). NTD etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel kalıtım gösteren hastalıklardır. Hastalığın risk faktörleri arasında NTD öyküsü, NTD'li partner, folik asit eksikliği, tip1 diyabetes mellitus (DM), obezite, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin bulunduğu düşünülmektedir (4).

Çalışmamızda kliniğimizdeki NTD'li fetüse sahip gebelerde prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, önceki gebelikte NTD öyküsü, kronik hastalık öyküsü, sigara/alkol kullanımı, DM, gebelikte geçirilen ateşli hastalık, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) gibi risk faktörlerini inceledik. Çalışmaya dahil edilen NTD'li fetüslerin gebelik sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel kohort çalışmamıza, Mayıs 2019-Şubat 2020 tarihlerinde perinatoloji polikliniğimize başvuran 60 NTD tanısı konan gebe dahil edildi. Katılımcılarımızın ultrasonografik değerlendirme ile NTD tespit edilen, tekil gebelikleri mevcuttu.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve üniversitemizden etik kurul onayı alındı (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 17.05.2019, sayı no: 2019/1885). Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Katılımcıların yaşı, VKİ, önceki gebelikleri, NTD'li çocuk öyküsü, sistemik hastalık öyküsü (DM,

hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, vs.), sigara/alkol kullanımı, prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, gebelikte ateşli hastalık öyküsü ve fetüslerinin cinsiyeti not edildi. Çalışmaya alınan tüm katılımcılara genetik analiz ve terminasyon seçeneği sunuldu. Katılımcılar doğuma kadar takip edildi. Canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde yenidoğandaki NTD büyüklüğü Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile doğrulandı. Çalışmamızda fetüslere ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)'un Ekim 2018'de NTD ile ilgili makalesi baz alınarak ultrasonografi (USG) ile tanı konulmuştur (5).

C2-9 Mhz problu Voluson E8 (Tiefenbach, Austria) ultrasonografi cihazı ile eğitimi ve deneyimi olan araştırmacılar (H.Y, M.M.I) tarafından ölçümler yapıldı. Gebelik haftası 16-40 arasında olan fetüslerde nöral tüp defektinin yeri (servikal, torakal, lumbal, sakral), defektin kaç vertebrayı kapsadığı ve eşlik eden anomaliler kaydedildi. USG'de fetüslerde anensefali, ensefalosel tespit edilen gebeler ve çoğul gebeliğe sahip olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 23, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. İlgili değişkenler için tanımlayıcı karakteristikler hesaplandı. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ya da ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak ifade edilmiştir. Vücut kitle indeksi ve defektin genişliği arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi yapıldı. P değeri 0.05 in altında anlamlı olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmamızda katılımcıların hiçbirinde NTD'li çocuk öyküsü, alkol kullanımı, gebelikte ateşli hastalık öyküsü yoktu. NTD saptanan gebelerin 5 (%8.3)'inde pregestasyonel diyabet mevcut iken, 26 (%43)'sı hiç

folik asit desteği almamıştı, 30 (%50)'u aktif veya pasif sigara içicisiydi. Diğer demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: NTD fetus taşıyan gebelerin demografik özellikleri

Yaş (yıl) *	26.37±4.79
VKİ (kg/m2) **	27.8 (19.56-47.06)
Parite **	1 (0-4)
Abort Sayısı **	0 (0-3)
Sistemik hastalık ***	14 (23.3)
Pregestasyonel diyabet ***	5 (8.3)
Folik asit desteği ***	
Hiç almamış	26 (43.3)
Gebelikte başlamış	30 (50)
Prekonsepsiyonel başlamış	4 (6.7)
Sigara kullanımı ***	
Sigara içiyor	6 (10)
Sigara içmiyor	30 (50)
Pasif içici	24 (40)
VKİ ***	
Normal (18.5-24.9)	24 (40)
Fazla kilolu (25-29.9)	22 (36.7)
Obez (30 üstü)	14 (23.3)

Veriler ortalama±standard sapma *, ortanca (minimum-maksimum) ** veya sayı (%) *** olarak ifade edilmiştir.

NTD tespit edilen fetüslerin 34 (%56.7)'ü kız, 26 (%43.3)'sı erkek idi. NTD saptanan fetusların 40 (%66.6)'ında ventrikulomegali saptandı. Tüm gebeliklerin 20 (%33.3)'si termine edildi (Tablo 2, ve 3).

Hastaların toplamda 30 (%50)'una yapılan genetik test (amniyosentez veya koryonik villüs örnekleme) normal karyotip olarak rapor edildi. Gebeliklerin 40 (%66.6)'ı doğumla sonuçlandı. Doğum ile sonuçlanan

gebeliklerin hepsi opere edildi, 20 (%50)'sine şant takıldı. Anal atrezili bir fetüste 15 günlük iken ölüm gerçekleşti. İntrauterin ventrikulomegali tespit edilen ve canlı doğum ile sonuçlanan tüm fetüslere yenidoğan döneminde şant takıldı.

Tablo 2: NTD saptanan fetusların özellikleri

Fetal cinsiyet	
Kız	34 (56.7)
Erkek	26 (43.3)
Ventrikulomegali	
Var	40 (66.7)
Yok	20 (33.3)

Veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 3: Gebelik sonuçları

Gebelik sonuçları	
Terminasyon	20 (33.3)
Doğum	40 (66.6)
Doğum kilosu (kg)	3038±526
Terminasyon haftası (hafta)	19.86±2.41
Doğum haftası (hafta)	37.16±1.25
Eşlik eden anomali	
Var	34 (56.7)
Yok	26 (43.3)

Veriler ortalama±standart sapma veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir.

Gebeliklerin 34 (%56.7)'üne NTD dışında ek anomali eşlik ediyordu. Bu anomaliler pes ekinovarus, sağ aortik ark, unilateral renal agenezi, multistikistik displastik böbrek, piyelektazi, anal atrezi, posterior üretral valv, hiperekojen kardiak odak, parsiyel korpus kallosum agenezisi, interhemisferik kist ve araknoid kist idi.

VKİ ile defektin vertebra büyüklüğü arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf korelasyon saptandı ($r=0.219$, $p=0.09$). Hastaları normal kilolu ($VKİ=18.5-24.9$), kilolu ($VKİ=25-29.9$) ve obez ($VKİ >30$) olarak 3 gruba ayırdığımız zaman, VKİ artışı ile NTD

büyüklüğünün anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4).

NTD bölgeleri ve büyüklükleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4: NTD büyüklüğü ile VKİ arasındaki ilişki

	Normal kilolu (I)	Fazla kilolu (II)	Obez (III)	p değeri
Defektin büyüklüğü (vertebra)	4.8±2.0	5.1±1.8	5.7±2.6	< 0.001 ^a

^aPosthoc Tukey analizinde analizde I - II, II - III ve I - III değerleri sırasıyla <0.001, <0.001, <0.001

Tablo 5: NTD bölgeleri ve büyüklükleri

	Torakal	Torakolumbal	Lomber	Lumbosakral	Sakral
Hasta sayısı (%)	4 (6.7)	17 (28.3)	2 (3.3)	26 (43.3)	11 (18.3)
Defekt büyüklüğü	7.6±2.3	5.12±2.0	2±0.0	6.15±1.43	2.6±0.8

Veriler sayı (%) ve ortanca±standart sapma olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA

NTD intrauterin ve extrauterin hayatta önemli bir mortalite nedenidir. Hayatta kalan fetüslerde de ömür boyu ciddi morbiditelerle ilişkilidir. Bugüne kadar NTD ile ilişkili birçok etiyolojik risk faktörü değerlendirilmiştir. Koruyucu önlemler alınarak NTD'li fetüs sayısı azaltılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda NTD'li kız fetüslerin sayısı erkek fetüslerin sayısından daha fazla olarak değerlendirildi. NTD'li fetüslerin cinsiyet dağılımı literatürde de bizim çalışmamızla uyumlu olarak kız çocuklarında fazla gözükmekteydi (6,7). Bunun sebebi farklı sağkalım oranları ve cinsiyetler arasında teratojen ajanlara yatkınlık olarak ifade edilebilir. Birçok çalışmada gebelik esnasında sigara kullanımının fetüste NTD riskinin arttırdığı gösterilmiştir (8-11). Bizim çalışmamızda 6 (%10)'sı aktif, 24 (%40)'ü pasif olmak üzere katılımcılarımızın yarısında sigara kullanımı mevcuttu.

NTD gelişiminde bilinen diğer bir majör risk faktörü folik asit eksikliğidir. Perikonsopsiyonel dönemden itibaren 0.4 mg folik asit kullanımı ile nöral tüp defekti riskinin azaldığı bildirilmektedir (12, 13). Uluslararası çok merkezli bir çalışmada perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımının NTD tekrarlama riskini %72 oranında azalttığı gösterilmiştir (14). Çalışmamızda katılımcıların 26 (%43.3)'sı hiç folik asit desteği almamıştı.

Çalışmalarda kötü kontrollü pregestasyonel diyabet NTD ile ilişkilendirilmiştir (15-17). Kapsamlı bir çalışmada diyabetli kadınlarda sinir sistemi anomalilerinin, özellikle de NTD'nin 4.2 kat arttığı bildirilmiştir (18). Glukoz dengesinde rol oynayan genetik varyantlara bağlı olarak NTD riskinin arttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda pregestasyonel diyabetli 5 (%8.3) gebe mevcuttu. Bu oran gebelerdeki pregestasyonel DM prevalansından daha fazla idi (20). Yapılan çalışmalarda gebelikte geçirilen ateşli hastalıkların ve yüksek ısıya maruz kalmanın fetüslerde NTD riskini arttırabileceği gösterilmiştir (21, 22). Bizim

katılımcılarımızdan hiçbirinin ateşli hastalık öyküsü ve yüksek ısı maruziyeti yoktu.

Obezite NTD için önemli bir risk faktörüdür. VKİ ile NTD ilişkisi açısından bugüne kadar yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. NTD ve obezite ilişkisi ile ilgili 2017 yılında 22 çalışma ve 1.758.832 hastayı içeren bir metaanaliz yapılmıştır. Sonuçlar maternal obezitenin fetüste NTD için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (23). Çalışmaları vaka-kontrol şeklinde idi ve metaanalizde çalışmalar arasında heterojenite mevcuttu. Daha iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çinde 194.844 kadını kapsayan büyük bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemlerindeki VKİ ile NTD arasındaki ilişki incelenmiştir. Obezite ile NTD'de önemli artış gözlemlenmiştir (24). Örneklem grupları büyük olmasına rağmen, popülasyondaki obezite prevalansının (1027 obez kadın) düşük olması ve buna bağlı NTD vakasının az olması bu bulguların yorumlamasını sınırlandırmıştır. Gao ve ark. yaptığı çalışmada NTD'nin obezite ile belirgin ilişkisini saptamış olmasına rağmen aşırı zayıf ve aşırı kiloluluk risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (25). NTD ile obezite arasındaki ilişkinin sebebi, folik asit kullanımı arasındaki farklılığa bağlı olabileceği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır (26,27). Güney Kaliforniyada yapılan vaka kontrol çalışmasında NTD'li fetüse sahip olma riski, obez gebelerde (VKİ ≥ 30), normal kilolu gebelerden (VKİ=18-24.9) iki kat fazla bulunmuştur. Diyetle fazla folat alınmasının obez kadınlarda NTD azalması ile ilişkilendirilmiştir (27). Türkiyede yapılan retrospektif bir çalışmada NTD'li ve sağlıklı gebeler demografik ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır. NTD grubunda VKİ'nin kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (28). Bu farklı çalışmalardaki obezite ile NTD gelişimi arasındaki esas mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte farklılık gebelerin beslenme alışkanlıklarındaki değişikliğe, genetik

farklılığa ve çevresel risk faktörlerine bağlanabilir. Bizim çalışmamızda VKİ=18.5-24.9 olan 24 (%40), VKİ ≥ 25 olan 36 (%60) gebe mevcuttu. Katılımcılarımızın %60'ının kilosu normalden fazla idi. Çalışmamızdaki NTD'li fetüs taşıyan gebelerin obezite oranı Türkiye normal popülasyondan farklı saptanmamıştır (28). Bizim çalışmamızda obezite ve NTD arasında anlamlı ilişki saptanamamasının sebebi örneklem büyüklüğünün küçük olmasına bağlanabilir.

Çalışmalarda obezite ile NTD arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak artan VKİ ile NTD büyüklüğü arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu 60 NTD'li fetüse sahip, sağlıklı gebede yaptığımız prospektif gözlemsel kohort çalışmamızda VKİ ile defektin vertebra büyüklüğü arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf korelasyon saptadık ($r=0.219$, $p=0.09$). Vücut kitle indeksi artışı ile nöral tüp defektli vertebra sayısının artış gösterdiğini çalışmamızda gözlemledik (Tablo 4). Bu ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızın kısıtlaması katılımcı grubumuzun heterojen olmasıydı. VKİ ile NTD büyüklüğü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, NTD gelişimine neden olan diğer risk faktörlerinin dışlandığı homojen gruplarla ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın temel kısıtlamaları örneklem büyüklüğünün küçük olması, katılımcı grubun heterojen olması, tek merkezli hastaları içermesi ve terminasyonla sonuçlanan gebeliklerde MRG ile NTD'nin yeri ve büyüklüğünün korelasyonunun sağlanamamasıdır. Çalışmamızda daha önce çalışılmamış olan VKİ artışı ile NTD büyüklüğü arasındaki ilişki değerlendirildi. Obezitenin NTD için bir risk faktörü olmasından dolayı, defektin büyüklüğünü de etkileyeceği varsayıldı. Korelasyon analizinde zayıf korelasyon saptandı. Bu ilişki bize VKİ artışı ile NTD'li fetüste prognoz daha kötü olabileceğini öngermemizde fayda sağlayabilir. Yaptığımız çalışmada fetüslerin %50'si genetik olarak

değerlendirildi ve yenidoğan döneminde NTD yeri ve büyüklüğü açısından MR ile korelasyon sağlandı.

Çalışmamızda kliniğimizde NTD tanısı konan gebelerde etiyolojik risk faktörleri ve gebelik sonuçları değerlendirildi. NTD'ler intrauterin hayatta veya doğumdan kısa süre sonra ölümcül olabilmektedir. Hayatta kalan NTD'li fetüslerde lezyonun seviyesine bağlı olarak değişen derecelerde nörolojik bozukluklar ve ventrikülomegali ile ilişkili olarak bilişsel bozukluklar izlenebilmektedir. NTD'li bireyler ömür boyu bakıma ihtiyaç duyabilmektedirler. Bu nedenle erken tanı konması ve terminasyon seçeneğinin sunulması önemlidir. Ayrıca NTD'nin engellenebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve gebe adaylarının prekonsepsiyonel dönemde bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 17.05.2019, sayı no: 2019/1885.

KAYNAKLAR

1. Sawin KJ, Liu T, Ward E, Thibadeau J, Schechter MS, Soe MM et al. The national spina bifida patient registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. J Pediatr. 2015;166(2):444-50.e1.
2. Wang Y, Liu G, Canfield MA, Mai CT, Gilboa SM, Meyer RE et al. Racial/ethnic differences in survival of United States children with birth defects: a population-based study. J Pediatr. 2015;166(4):819-26.e1-2.
3. Kinsner-Ovaskainen A, Lanzoni M, Garne E, Loane M, Morris J, Neville A et al. A sustainable solution for the activities of the European network for surveillance of congenital anomalies: EUROCAT as part of the EU Platform on Rare Diseases Registration. Eur J Med Genet. 2018;61(9):513-7.
4. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2003;19(7-8):537-9.
5. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. Ultrasound in Obstetrics Gynecology. 2006;28(7):899-903.
6. Deak KL, Siegel DG, George TM, Gregory S, Ashley-Koch A, Speer MC. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008;82(10):662-9.
7. Yin Z, Xu W, Xu C, Zhang S, Zheng Y, Wang W et al. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in Shenyang, China. Childs Nerv Syst. 2011;27(1):149-54.
8. Meng X, Sun Y, Duan W, Jia C. Meta-analysis of the association of maternal smoking and passive smoking during pregnancy with neural tube defects. Int J Gynaecol Obstet. 2018;140(1):18-25.
9. Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, Canfield MA, Brender JD, Romitti PA et al. Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91(1):29-33.
10. Wang M, Wang ZP, Zhang M, Zhao ZT. Maternal passive smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(3):513-21.
11. Li ZW, Liu JM, Ren AG, Zhang L, Guo ZY, Li Z. Maternal passive smoking and the risk of neural

- tube defects: a case-control study in Shanxi province, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2008;29(5):417-20.
12. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-9.
 13. Practice Bulletin No. 187: Neural tube defects. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(6):e279-e90.
 14. Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr*. 2003;133(6):1961S-68S.
 15. Sukanya S, Bay BH, Tay SS, Dheen ST. Frontiers in research on maternal diabetes-induced neural tube defects: Past, present and future. *World J Diabetes*. 2012;3(12):196-200.
 16. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes*. 2015;6(3):481-8.
 17. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(3):134-40.
 18. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7560):177.
 19. Lupo PJ, Canfield MA, Chapa C, Lu W, Agopian AJ, Mitchell LE et al. Diabetes and obesity-related genes and the risk of neural tube defects in the national birth defects prevention study. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1101-9.
 20. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth-United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1201-7.
 21. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(10):815-9.
 22. Chambers CD. Risks of hyperthermia associated with hot tub or spa use by pregnant women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(8):569-73.
 23. Huang HY, Chen HL, Feng LP. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):188-97.
 24. Zhang L, Zhang Y, Li Z, Ren A, Liu J, Ye R. Maternal periconceptional body mass index and risk for neural tube defects: results from a large cohort study in China. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(2):274-80.
 25. Gao LJ, Wang ZP, Lu QB, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. Maternal overweight and obesity and the risk of neural tube defects: a case-control study in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(3):161-5.
 26. Wang M, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2013;102(9):908-13.
 27. McMahon DM, Liu J, Zhang H, Torres ME, Best RG. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(2):115-22.
 28. Erem C. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015;8:38-41.